

FACULTE MIXTE
DE
MEDECINE GENERALE ET COLONIALE ET DE PHARMACIE
DE MARSEILLE

N° 9

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES SUR LA FIXATION ET LA TOXICITÉ DU SALICYLATE DE SOUDE

THESE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine Générale et Coloniale
et de Pharmacie de Marseille

le Octobre 1941

PAR

PROSPER JOUFFRET

Né le 31 Octobre 1904 à La Seyne (Var)

PHARMACIEN

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Examineurs
de la Thèse

MM. MERCIER, *Président*
VIGNOLI
BALANSARD
DELHAUT

Assesseurs

MARSEILLE
IMPRIMERIE ANT. GED
48, RUE PARADIS

1941



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549014_0041

RECHERCHES EXPERIMENTALES
SUR LA FIXATION ET LA TOXICITÉ
DU SALICYLATE DE SOUDE

FACULTE MIXTE
DE
MÉDECINE GÉNÉRALE ET COLONIALE ET DE PHARMACIE
DE MARSEILLE N°

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES SUR LA FIXATION ET LA TOXICITÉ DU SALICYLATE DE SOUDE

THESE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine Générale et Coloniale
et de Pharmacie de Marseille

le Octobre 1941

PAR

PROSPER JOUFFRET

Né le 31 Octobre 1904 à La Seyne (Var)

PHARMACIEN

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Examineurs de la Thèse	{	MM. MERCIER, <i>Président</i>	{	<i>Assesseurs</i>
		VIGNOLI		
		BALANSARD		
		DELPHAUT		

MARSEILLE
IMPRIMERIE ANT. GED
48, RUE PARADIS

1941

PERSONNEL DE LA FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE GÉNÉRALE ET COLONIALE ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

Doyen : LUCIEN CORNIL

Assesseur : F. MERCIER.

Doyen honoraire : L. IMBERT

Professeurs honoraires : MOITESSIER, CASSOUTE

Chargés de Cours honoraires : TIAN, BRUN

Secrétaire : J. COMTE

Bibliothécaire : M^{re} PEROL

Professeurs :

Anatomie	CORSY
Anatomie pathol. et Pathol. expérimentale	CORNIL
Bactériologie	ROUSLACROIX
Chimie analytique et hydrologie	RIMATTEI
Chimie médicale	ROCHE
Clinique chirurgicale	FIOLLE
Clinique chirurgicale	BOURDE
Clinique exotique	HECKENROTH
Clinique des maladies nerveuses	ROGER
Clinique médicale	AUDIBERT
Clinique médicale	MONGES
Clinique médicale	MATTEI
Clinique médicale infantile	GIRAUD
Clinique obstétricale	VAYSSIÈRE
Clinique ophtalmologique	AUBARET
Clinique oto-rhino-laryngologique	BREMOND
Clinique urologique	CHAUVIN
Histoire naturelle	GABRIEL
Histologie	ROMIEU
Hygiène générale et coloniale	VIOLE
Médecine légale	MOSINGER
Parasitologie	JOYEUX
Pathologie interne	N.
Pharmacodynamie et matière médicale	F. MERCIER
Pharmacie	VIGNOLI
Physiologie	COTTE
Physique	CHEVALLIER
Thérapeutique	N.
Stomatologie (Professeur sans chaire)	BELTRAMI
Physiologie (Professeur sans chaire)	MALMEJAC

Chargé de Cours

Clinique dermatologique	VIGNE
-------------------------------	-------

Agrégés en exercice

MM. SAUTET	MM. BERTHIER	MM. ARNOUX	MM. AUDIER
DUBOULOZ	POINSO	CHOSSON	DOR
JAYLE	BALANSARD	DELPHAUT	RECORDIER
MOIROUD	BRAHIC	IMBERT	SALMON
	FIGARELLA	PAILLAS	

Agrégés libres

M. QUINTARET

M. PIERI

Chargés des fonctions d'agré

Chimie médicale	DERRIEN
-----------------------	---------

Chargés de Cours complémentaires

Anatomie descriptive et topographique	SALMON
Chimie minérale	ARNOUX
Clinique des maladies contagieuses	PERIOT
Médecine opératoire	DOR
Microbiologie	BOYER
Neuro-chirurgie	ARNAUD
Obstétrique	CHOSSON
Pharmacodynamie et chimiothérapie	DELPHAUT
Psychiatrie	ALLIEZ
Toxicologie	GUILLLOT



A MA MERE

A MON PERE

A MON FRERE

A MON ONCLE, le Docteur Eugène JOUFFRET

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR
FERNAND MERCIER

Qui m'a permis de poursuivre ces
recherches dans son laboratoire et de
mener à bien ce modeste travail.

Témoignage de profonde reconnais-
sance et de vive admiration.

A MON AMI

Le Professeur Agrégé JEAN DELPHAUT

Qui m'a inspiré le sujet de cette thèse
et m'a aidé dans son élaboration.
Vifs remerciements.

A MON JURY DE THESE :
Monsieur le Professeur VIGNOLI

Dont j'ai eu l'honneur d'être l'élève à
l'Ecole et à la Faculté de Médecine.

Monsieur le Professeur Agrégé BALANSARD

En témoignage de vive sympathie.

INTRODUCTION

La toxicité et la fixation du salicylate de soude ont déjà fait l'objet d'un certain nombre de recherches tant expérimentales que cliniques. Dans le laboratoire de Pharmacodynamie et Matière Médicale de la Faculté de Médecine de Marseille, deux thèses, celles de DELPHAUT et PARIS ont été consacrées à ce sujet, et celle que nous présentons ici est en quelque sorte un complément de ces dernières. C'est ainsi que nous avons recherché l'influence d'un certain nombre de corps chimiques ou de drogues sur la fixation du salicylate de soude, en utilisant la méthode de dosage mise au point par PARIS, de même que nous avons étudié les modifications qu'apportent ces mêmes agents sur la toxicité en nous servant de la technique de perfusion employée par J. DELPHAUT.

Le plan de ce travail est le suivant :

Nous avons réuni dans le premier chapitre la description des techniques expérimentales utilisées.

Dans les chapitres suivants, nous avons rapporté les résultats des expériences concernant :

- la fixation du salicylate de soude,
- la toxicité de ce sel.

Enfin, dans une quatrième et dernière partie, nous avons réuni les conclusions et les discussions des expériences réalisées.

TECHNIQUES EXPERIMENTALES UTILISEES

1° Les animaux d'expérience.

Nos expériences ont été réalisées sur des chiens uniquement ; nous avons utilisé des animaux sains (à l'exclusion des chiennes gravides) et dont le poids variait entre 4 kg. 500 et 9 kgs.

2° Méthodes ayant trait à la fixation du salicylate de soude.

Voici la technique de PARIS, que nous avons suivie strictement :

Nous avons pratiqué une injection intra-veineuse de 0,20 gr. de salicylate de soude par kilog d'animal, en solution à 10 % glucosée à 10 %, concentration et association aujourd'hui classique pour éviter l'action sclérosante du salicylate sur l'endo-veine. Cette injection était faite lentement, par la veine saphène préalablement mise à nue.

Deux heures après, l'animal était sacrifié par injection de 50 cm³ d'air dans la saphène. Immédiatement après la mort, nous avons prélevé :

1° Du sang par ponction cardiaque.

2° De l'urine par ponction de la vessie.

3° Le cœur.

Le sang, après coagulation, était centrifugé de manière à séparer le sérum dont nous prenions exactement 5 cm³, que l'on plaçait dans un Erlenmayer d'environ 50 cm³.

La même quantité d'urine était placée dans un autre Erlenmayer.

Le cœur était soigneusement dégraissé et débarrassé des

gros vaisseaux ; les cavités cardiaques lavées, pour éliminer toute trace de sang. Puis, toute la masse du myocarde était passée au hachoir mécanique, de manière à obtenir une masse très divisée et homogène, dont nous prenions 5 gr. que nous plaçons aussi dans un Erlenmayer.

Nous avons opéré de même avec le muscle fessier.

Nous avons ainsi quatre Erlenmayer contenant respectivement :

5 gr. de cœur.

5 cm³ de sérum.

5 cm³ d'urine.

A chacun d'eux nous ajoutons 10 cm³ d'acide sulfurique à 20 %. On laissait 24 heures en contact, flacons bouchés, en agitant plusieurs fois. Nous ajoutons alors 20 cm³ exactement mesurés d'éther sulfurique. Les Erlenmayer étaient alors soigneusement rebouchés et agités à plusieurs reprises. Pour le sérum, il est à recommander une agitation lente par mouvement doux de renversement. Après 24 heures de contact et une dernière agitation, on prélevait dans chaque Erlenmayer exactement 8 cm³ d'éther, correspondant à 2 gr. d'organe.

Les 8 cm³ d'éther étaient placés chacun dans un petit bêcher d'environ 30 cm³ contenant 5 cm³ d'eau distillée. Le tout était porté à l'étuve électrique, à porte ouverte, chauffé à 70° environ. Nous n'avons jamais observé de projections, la couche d'eau faisant office d'isolant protecteur contre une chauffe trop rapide ; et par ailleurs, cette méthode a l'avantage de précipiter et de coaguler certaines impuretés, probablement des protéines qui, par évaporation spontanée de l'éther à l'air libre, resteraient en solution dans l'eau.

L'éther évaporé, on laisse refroidir, puis on filtre sur filtre mouillé, dans les ampoules à décantation. On lave deux fois avec 2,5 cm³ d'eau distillée le bêcher et le filtre, et l'on obtient ainsi environ 10 cm³ de filtrat. On ajoute 5 cm³ d'éther, agite, décante, et on recueille l'éther dans un tube à essai gradué ; on évapore au bain-marie tiède vers 35-40° en agitant légèrement le tube pour éviter les projections. On fait un nouvel épuisement avec encore 5 cm³ d'éther que l'on reçoit dans le même tube gradué et l'on opère une deuxième évaporation. On opère de même une troisième fois, quoique cela ne soit nécessaire que pour des urines très chargées en acide salicylique, généralement dans nos premières expériences de contrôle ; après le deuxième épuisement, nous n'avons jamais trouvé de quantités dosables

d'acide salicylique dans le liquide aqueux correspondant au cœur, au muscle et au sérum.

L'acide salicylique déposé au fond du tube à essai gradué est dissout dans un réactif ferrique glycérimé analogue à celui indiqué dans la méthode de purification par micro-sublimation. On préparait d'abord :

Perchlorure de fer	0,12	cm ³
Glycérine	5	cm ³
Eau distillée qsp	250	cm ³

Le réactif était divisé en deux parties, dont l'une était diluée au 1/2 avec de l'eau distillée.

5 cm³ du réactif non dilué au 1/2 étaient ajoutés à 5 cm³ d'une solution aqueuse d'acide salicylique à 0,02 %. On obtenait ainsi une coloration violette étalon correspondant à une solution contenant 10 mgr. d'acide salicylique pour cent.

Chaque tube à essai gradué contenant l'acide salicylique de 2 gr. de cœur, muscle, sérum ou urine, recevait une quantité de réactif dilué au demi, de manière à obtenir sensiblement une coloration violette voisine de la teinte étalon. On regardait la quantité de réactif versé, on filtrait et l'on comparait au colorimètre (Colorimètre Hellige-piccolo) avec la coloration étalon.

Si (a) était le nombre de centimètres cubes de réactif versé (entier ou fractionnaire), (b) le rapport des concentrations des liquides à doser à celle de la teinte étalon, indiqué par le colorimètre, la concentration acide salicylique pour 100 gr. de cœur, de muscle, de sérum ou d'urine, était :

$$C = \frac{10 \times a \times b}{2} \text{ mgr. } \%$$

soit :

$$C = 5 a b \text{ mgr. } \%$$

Remarquons qu'une quantité minimum de 2,5 cm³ est nécessaire pour avoir suffisamment de liquide dans le godet du colorimètre et permettre le dosage.

Pour le cas de très faibles quantités d'acide salicylique, il est toujours possible de diluer convenablement la solution étalon avec de l'eau distillée, ou directement la teinte étalon avec le réactif au demi.

La solution étalon, que nous avons préparée, donne avec le

réactif non dilué, une coloration violette d'intensité suffisante et suffisamment faible pour permettre une bonne observation.

Enfin, les échantillons de perchlorure de fer officinal pouvant légèrement varier de l'un à l'autre, il sera prudent de faire une expérience pour connaître la latitude du dosage du réactif.

3° Méthode ayant trait à la toxicité du salicylate de soude.

Voici la méthode de perfusion utilisée par J. DELPHAUT :

La toxicité du salicylate de soude est due principalement à son action nocive sur le cœur. Ceci nous a incité à appliquer, pour déterminer la dose mortelle de ce sel, la méthode d'HATCHER-MAGNUS adaptée au chien par TIFFENEAU-LÉVY.

Cette technique, utilisée surtout pour les poisons du cœur comme les digitaliques, consiste à provoquer par perfusion lente continue dans la veine fémorale du chien chloralosé et soumis à la respiration artificielle, la mort de cet animal dans un laps de temps compris entre 25 et 35 minutes.

Nous avons apporté, pour nos expériences, deux légères modifications à cette méthode : en premier lieu, nous avons diminué l'intervalle de temps que nous avons ramené à être compris entre 20 et 30 minutes. Ensuite nous avons supprimé la respiration artificielle. Ceci a l'avantage, en augmentant la toxicité du salicylate de soude, de diminuer la quantité de produit à administrer. A la condition d'opérer strictement dans les limites de temps indiquées, on peut utiliser des chiens de poids très variable.

4° Les substances étudiées.

Les résultats des recherches des auteurs précédents sont :

a) Pour la fixation du salicylate de soude simple en solution glucosée :

Cœur : 9 mgr. % (chiffres extrêmes : 4,8 — 14,3).

Sérums : 41,3 % (chiffres extrêmes : 10,3 — 84).

b) Pour la toxicité du salicylate de soude simple en solution dans du soluté physiologique :

102 ctg. % (chiffres extrêmes : 100 — 106).

Ce sont les chiffres précédents qui nous ont servi de base pour étudier les modifications apportées soit à la fixation, soit à la toxicité, par les corps suivants :

- 1° L'amino-phylline.
- 2° La papavérine.
- 3° Le gardénal.
- 4° L'association gardénal et papavérine.
- 5° L'orthosiphon stamineus.
- 6° La spartéine.

1° L'AMINO-PHYLLINE.

L'amino-phylline ou théophylline-éthylène-diamine fait partie du groupe des xanthines ou purines ; elle est formée par l'association de la théophylline avec l'éthylène-diamine, ce dernier corps étant non seulement un solvant parfait, mais encore constituant, avec la théophylline, une synergie médicamenteuse.

Parmi les propriétés pharmacodynamiques de ce corps, celles qui nous intéressent et qui nous ont paru susceptibles de modifier la fixation ou la toxicité du salicylate de soude sont :

a) L'action diurétique à la fois cellulaire directe, vasculaire rénale, tissulaire.

b) L'action vaso-dilatatrice des coronaires — cette action étudiée par SOULIÉ est puissante, puisqu'elle peut augmenter le débit coronaire de 80 %.

c) L'action sur le centre respiratoire ; les deux constituants de l'amino-phylline stimulent le centre respiratoire.

d) L'action tonicardiaque admise par R. HAZARD, est en quelque sorte secondaire à la meilleure irrigation du myocarde (CHAUVOIS).

A priori, on pouvait donc penser que l'amino-phylline, en augmentant la circulation des vaisseaux du cœur facilitait la fixation du salicylate au niveau du myocarde. Cependant, en contre-partie, son pouvoir diurétique devait accélérer l'élimination de ce même salicylate et, par ce fait, diminuer sa fixation.

Pour la toxicité, il en est de même : si l'action vasodilatatrice sur les coronaires pouvait être considérée comme un facteur d'augmentation de cette toxicité, les autres propriétés de l'amino-phylline : actions diurétique, tonicardiaque et de stimulation respiratoire peuvent être considérées comme susceptibles de diminuer cette toxicité.

Nos résultats expérimentaux devaient apporter une conclusion à ce débat.

2° LA PAPAVERINE.

La papavérine, alcaloïde à noyau isoquinoléique de l'opium (tétra-méthoxy-benzyliso-quinoléine) possède des propriétés vaso-dilatatrices bien connues expérimentalement depuis MACHT ; de plus, elle est toni-cardiaque léger (MACHT - F. MERCIER) ; enfin, elle augmente la fréquence et l'amplitude respiratoires. Ce sont là des actions pharmacodynamiques susceptibles de modifier la fixation et la toxicité du salicylate de soude dans l'organisme ; nos expériences ont confirmé ces très vraisemblables hypothèses.

3° LE GARDENAL.

Le gardénal ou phényl-éthyl-malonylurée possède des propriétés hypnotiques et antiépileptiques bien connues : c'est donc, au premier chef, un médicament du système nerveux central. Mais il possède aussi des propriétés vaso-dilatatrices et c'est par ce mécanisme qu'on explique, en partie du moins, son action anticonvulsivante. On peut penser qu'au niveau du cœur, il agit ainsi.

4° L'ORTOSIPHON STAMINEUS.

Cette plante est une labiée, originaire des Iles de la Sonde ; elle a été utilisée sous forme d'un extrait aqueux contenant les principes hydro-soluble purifiés de la plante sèche (feuilles).

Cette drogue possède essentiellement des propriétés diurétiques mises en évidence par F. MERCIER et J. BALANSARD, expérimentalement, diurétique hépato-rénal sans que l'on puisse, à l'heure actuelle, rapporter exactement cette action à tel ou tel constituant chimique de la plante.

5° LA SPARTEINE.

Cet alcaloïde met le cœur « en dehors de son système nerveux extrinsèque » (F. MERCIER) et, par là, il doit être susceptible de modifier la toxicité et la fixation du salicylate de soude, puisque ce dernier est un médicament à « tropisme » cardiaque.

Les substances que nous avons choisies pour essayer de modifier la fixation ou la toxicité du salicylate de soude sont diverses. Sans doute on peut penser que, a

priori, tout corps actif est susceptible de donner un tel résultat et que notre choix est naturellement incomplet et arbitraire. Cependant, nous avons été guidé dans cette sélection par un certain nombre de considérations.

D'abord, la plus grande partie des drogues étudiées ont fait l'objet d'un certain nombre de recherches dans le laboratoire de Pharmacodynamie et Matière Médicale :

La papavérine (F. MERCIER - J. DELPHAUT), la spartéine, le gardénal (F. MERCIER), l'orthosiphon (F. MERCIER - J. BALANSARD). Ensuite, nous avons recherché des composés susceptibles d'agir soit sur l'appareil circulatoire (papavérine, spartéine), ou dans son annexe (l'appareil urinaire (amino-phylline, orthosiphon), soit au niveau du système nerveux, en même temps qu'au niveau des vaisseaux (gardénal, spartéine).

Ainsi, tous les corps que nous avons essayés peuvent influencer la fixation et la toxicité du salicylate de soude, car, en effet, un médicament « cardiaque », a priori, devrait augmenter la fixation de ce sel au niveau du cœur, parce qu'il accroît le travail de cet organe et en accroissant le débit sanguin au niveau du cœur, renforce les possibilités de fixation, mais ce sont les vaso-dilatateurs coronaires qui, par augmentation de la circulation dans le myocarde, doivent être les plus actifs à cet égard. Au contraire, un médicament diurétique devrait, en accentuant l'élimination du salicylate de soude, diminuer sa fixation.

Pour la toxicité, l'ensemble des propositions inverses devrait se vérifier : un médicament qui « renforce » le mécanisme cardiaque ou qui augmente la diurèse devrait diminuer la toxicité du salicylate de soude qu'un vaso-dilatateur coronaire doit augmenter.

Enfin, ceux qui agissent sur le système nerveux central ou autonome, influencent indirectement la toxicité

et la fixation ; de même, peut-on penser ceux qui, sans avoir d'action bien localisée, réagissent sur l'ensemble de l'organisme.

Nous verrons que ces données théoriques ont été partiellement vérifiées par l'expérimentation.

EXPERIENCES DE FIXATION

SERIE N° 1

SALICYLATE ET AMINO-PHYLLINE

L' amino-phylline ou 1.3 diméthylxanthine-éthylène-diamine ou théophylline - éthylène - diamine a été employée sous la forme des ampoules injectables du commerce titrées à 25 ctg. par cm³.

Nous l'avons utilisée à la dose de 0,5 ctg. par cm³ dissoute dans le soluté de salicylate officinal, dont nous injectons 2 cm³ par kg. de poids d'animal.

Voici les résultats de sept expériences :

Chien N° 1 - 5 kgs 500

Vomissements bilieux 1 heure environ après l'injection.

Cœur :	acide salicylique en mg.	%.....	5,17
Sérum :	»	»	 17,28

Chien N° 2 - 5 kilogs

Pas de vomissements.

Cœur :	acide salicylique en mg.	%.....	6,30
Sérum :	»	»	 18,5
Urines :	»	»	 7,7

Chien N° 3 - 8 kilogs

Vomissements 30 minutes et 1 heure après l'injection.

Cœur :	acide salicylique en mg.	%.....	6,50
Sérum :	»	»	 10,20
Urines :	»	»	 11,50

Chien N° 4 - 6 kilogs

Vomissements 30 minutes après l'injection.

Cœur : acide salicylique en mg. %	8,10
Sérum : » » »	26,68

Chien N° 5 - 5 kilogs

Vomissements 15 minutes après l'injection.

Cœur : acide salicylique en mg. %	10,53
Sérum : » » »	32,40

Chien N° 6 - 7 kilogs

Vomissements 30 minutes après l'injection.

Cœur : acide salicylique en mg. %	7,29
Sérum : » » »	26,8
Urines : » » »	145

Chien N° 7 - 4 kgs 500

Vomissements 15 et 45 minutes après l'injection.

Cœur : acide salicylique en mg. %	11
Sérum : » » »	48
Urines : » » »	58,75

TABLEAU N° 1

SALICYLATE ET AMINOPHYLLINE

Numéro des expériences	Poids du chien en kgs	Vomis- sements	Quantité d'acide salicylique fixée en mg. %		
			Cœur	Sérum	Urine
1	5,500	+	5,17	17,28	
2	5	0	6,30	18,5	7,7
3	8	+	6,50	10,20	11,50
4	6	+	8,10	26,68	
5	5	+	10,53	32,40	
6	7	+	7,29	26,8	145
7	4,500	+	11	48	58,75
Moyennes.			7,7	25,7	49,2

CONCLUSIONS. — L'addition d'aminophylline à la solution salicylée diminue (par rapport aux chiffres admis comme tests) la proportion de salicylate trouvé au niveau du cœur et dans le sérum.

Les vomissements sont presque constants.

SERIE N° 2

SALICYLATE ET PAPAVERINE

La papavérine ou tétra-méthoxy-benzyl-isoquinoléine a été dissoute dans le soluté injectable de salicylate de soude sous la forme de son chlorhydrate soluble. Au point de vue des doses de cet alcaloïde nous avons établi, ici aussi, deux séries :

Première série : Le soluté injectable contient 2,5 mg. de chlorhydrate de papavérine par cm³.

Deuxième série : Le soluté injectable contient 5 mg. du même produit.

Chaque animal reçoit, comme précédemment, 2 cm³ par kg. de la solution par voie intra-veineuse.

PREMIERE SERIE

Chien N° 1 - 7 kilogs

Vomissements dès après l'injection, puis le chien se couche et paraît très abattu.

Cœur :	acide salicylique en mg.	%	6,25
Sérum :	»	»	46,80
Urines :	»	»	385

Chien N° 2 - 5 kilogs

Vomissements dès l'injection.

Cœur :	acide salicylique en mg.	%	9,50
Sérum :	»	»	20

Chien N° 4 - 6 kilogs

Vomissements bilieux 1 h. 30 après l'injection.

Cœur : acide salicylique en mg. %	13
Sérum : » » »	42,50

Chien N° 5 - 6 kilogs

Pas de vomissements.

Cœur : acide salicylique en mg. %	6
Sérum : » » »	33,8
Urines : » » »	102,3

Chien N° 6 - 8 kilogs

Pas de vomissements.

Cœur : acide salicylique en mg. %	10,66
Sérum : » » »	39,50
Urines : » » »	402,25

DEUXIEME SERIE

Chien N° 1 - 7 kilogs

Vomissements 15 minutes après l'injection ; le chien est très abattu.

Cœur : acide salicylique en mg. %	24
Sérum : » » »	7,50
Urines : » » »	12,25

Chien N° 2 - 6 kilogs

Pas de vomissements. L'animal est très abattu.

Cœur : acide salicylique en mg. %	25
Sérum : » » »	
Urines : » » »	360

Chien N° 3 - 6 kilogs

Pas de vomissements.

Cœur : acide salicylique en mg. %	10,87
Sérum : » » »	41
Urines : » » »	125

Chien N° 3 - 8 kilogs

Vomissements 30 minutes après l'injection. Animal très abattu.

Cœur :	acide salicylique en mg.	%		21
Sérum :	»	»		19,75
Urines :	»	»		180

Chien N° 4 - 6 kilogs

Pas de vomissements. Animal très abattu.

Cœur :	acide salicylique en mg.	%		26,25
Sérum :	»	»		21,40

Chien N° 5 - 4 kgs 500

Pas de vomissement. Quelques convulsions, puis abattement.

Cœur :	acide salicylique en mg.	%		15
Sérum :	»	»		10
Urines :	»	»		14,35

Chien N° 6 - 6 kgs 500

Convulsions. Prostration.

Cœur :	acide salicylique en mg.	%		18,75
Sérum :	»	»		26,7
Urines :	»	»		7,6

TABLEAU N° 2

Première Série. - Quantité de papavérine injectée : 5 mg. p. k.

Numéro des expériences	Poids du chien en kgs	Vomis- sements	Quantité d'acide salicylique fixée en mg. %		
			Cœur	Sérum	Urine
1	7	+	6,25	46,80	385
2	5	+	9,50	20	
3	6	0	10,87	41	125
4	6	+	13	42,50	
5	6	0	6	33,80	102,3
6	8	0	10,66	39,50	402,25
Moyennes.			9,38	37,2	253

Deuxième série. - Quantité de papavérine injectée : 1 ctg. p. k.

Numéro des expériences	Poids du chien en kgs	Vomis- sements	Quantité d'acide salicylique fixée en mg. %		
			Cœur	Sérum	Urine
1	7	+	24	7,50	12,25
2	6	0	25		360
3	8	+	21	19,75	180
4	6	0	26,25	21,40	
5	4,5	0	15	10	14,35
6	6,5	0	18,75	26,7	7,6
Moyennes.			21,6	17	114,8

CONCLUSIONS. — La papavérine aux doses de 1 ctg. p. k. d'animal augmente nettement la fixation du salicylate de soude au niveau du myocarde. Ce qui paraît curieux, c'est que les doses moindres (5 mg.) ne paraissent pas modifier cette fixation qui, brusquement, pour 1 ctg., augmente d'une façon considérable.

De même à forte dose, les vomissements sont moins fréquents que sur le chien normal.

SERIE N° 3

SALICYLATE ET GARDENAL

Le gardénal ou acide phényl-éthyl-barbiturique a été utilisé sous forme de gardénal sodique fourni par les ampoules injectables du commerce dont 1 cm³ correspond à 20 ctg. de phényl-éthyl-malonylurée.

Nous l'avons administré à la dose de 1 ctg. p. kg. de poids d'animal.

Voici les résultats de neuf expériences :

Chien N° 1 - 5 kilogs

Vomissements.

Cœur :	acide salicylique en mg.	%	15,10
Sérum :	»	»	58,75
Urines :	»	»	64,75

Chien N° 2 - 5 kgs 300

Pas de vomissements.

Cœur :	acide salicylique en mg.	%	9,92
Sérum :	»	»	15
Urines :	»	»	28

Chien N° 3 - 5 kilogs

Vomissements 15 minutes après l'injection.

Cœur :	acide salicylique en mg.	%	12,25
Sérum :	»	»	15,10
Urines :	»	»	42,50

Chien N° 4 - 4 kgs 500

Vomissements 1 heure après l'injection.

Cœur :	acide salicylique en mg.	%		17,75
Sérum :	»	»		16,25
Urines :	»	»		14,50

Chien N° 5 - 5 kilogs

Vomissements 15 minutes et 2 heures après l'injection.

Cœur :	acide salicylique en mg.	%		12,48
Sérum :	»	»		30,62
Urines :	»	»		42,50

Chien N° 6 - 5 kilogs

Vomissements 15 minutes après l'injection.

Cœur :	acide salicylique en mg.	%		24,50
Sérum :	»	»		29,47
Urines :	»	»		55

Chien N° 7 - 6 kgs 500

Pas de vomissements.

Cœur :	acide salicylique en mg.	%		17,75
Sérum :	»	»		19,95
Urines :	»	»		40

Chien N° 8 - 6 kgs 500

Pas de vomissements.

Cœur :	acide salicylique en mg.	%		20,25
Sérum :	»	»		22,35
Urines :	»	»		39,15

Chien N° 9 - 9 kgs 500

Pas de vomissements.

Cœur :	acide salicylique en mg.	%		9,85
Sérum :	»	»		14,87
Urines :	»	»		33,75

TABLEAU N° 3

SALICYLATE ET GARDENAL

Numéro des expériences	Poids du chien en kgs	Vomis- sements	Quantité d'acide salicylique fixée en mg. %		
			Cœur	Sérum	Urine
1	5	+	15,1	58,75	64,75
2	5,300	0	9,92	15	28
3	5	+	12,25	15,10	42,50
4	4,500	+	17,75	16,25	14,50
5	5	+	12,48	30,62	42,50
6	5	+	24,50	29,47	55
7	6,500	0	17,75	19,95	40
8	6,500	0	20,25	22,35	39,15
9	9,500	0	9,85	14,87	33,75
Moyennes.			15,6	24,6	40,02

CONCLUSIONS. — La proportion d'acide salicylique trouvée au niveau du myocarde est plus grande que pour le normal. Le gardénal paraît augmenter notablement la fixation du gardénal par le cœur ; la quantité trouvée dans le sérum est, au contraire, plus faible que le chiffre standard. Les vomissements sont fréquents.

SERIE N° 6

SALICYLATE ET ORTHOSIPHON

L'orthosiphon stamineus a été utilisé sous forme d'une solution isotonique renfermant les constituants hydrosolubles de la feuille sèche de la plante et dont 1 cm³ correspond à 0 gr. 60 de drogue.

Nous l'avons injectée, dissoute dans notre solution de salicylate de soude et la composition du liquide injecté était :

Salicylate de soude	10 ctg.
Glucose	10 ctg.
Extrait d'orthosiphon	5 ctg.
pour 1 cm ³ de solution (2 cm ³ p. k. d'animal)	

Voici quels sont les résultats obtenus :

Chien N° 1 - 5 kilogs

Pas de vomissements.

Cœur : acide salicylique en mg. %	17,50
Sérum : » » »	30
Urines : » » »	35,70

Chien N° 2 - 5 kilogs

Pas de vomissements.

Cœur : acide salicylique en mg. %	11,25
Sérum : » » »	17,50
Urines : » » »	14,25

Chien N° 3 - 6 kgs 500

Vomissements dès après l'injection.

Cœur :	acide salicylique en mg.	%	8,45
Sérum :	»	»	12,48
Urines :	»	»	9,50

Chien N° 4 - 6 kilogs

Pas de vomissements.

Cœur :	acide salicylique en mg.	%	10,65
Sérum :	»	»	11,85
Urines :	»	»	15

Chien N° 5 - 5 kgs 300

Vomissements 15 et 30 minutes après l'injection.

Cœur :	acide salicylique en mg.	%	13,75
Sérum :	»	»	13,95
Urines :	»	»	14

Chien N° 6 - 5 kgs 700

Vomissements.

Cœur :	acide salicylique en mg.	%	16,80
Sérum :	»	»	17,50
Urines :	»	»	23

Chien N° 7 - 7 kgs 700

Pas de vomissements.

Cœur :	acide salicylique en mg.	%	21,75
Sérum :	»	»	16,25
Urines :	»	»	16,75

SERIE N° 6

SALICYLATE ET ORTHOSIPHON

L'orthosiphon stamineus a été utilisé sous forme d'une solution isotonique renfermant les constituants hydrosolubles de la feuille sèche de la plante et dont 1 cm³ correspond à 0 gr. 60 de drogue.

Nous l'avons injectée, dissoute dans notre solution de salicylate de soude et la composition du liquide injecté était :

Salicylate de soude	10 ctg.
Glucose	10 ctg.
Extrait d'orthosiphon	5 ctg.
pour 1 cm ³ de solution (2 cm ³ p. k. d'animal)	

Voici quels sont les résultats obtenus :

Chien N° 1 - 5 kilogs

Pas de vomissements.

Cœur : acide salicylique en mg. %	17,50
Sérum : » » »	30
Urines : » » »	35,70

Chien N° 2 - 5 kilogs

Pas de vomissements.

Cœur : acide salicylique en mg. %	11,25
Sérum : » » »	17,50
Urines : » » »	14,25

Chien N° 3 - 6 kgs 500

Vomissements dès après l'injection.

Cœur :	acide salicylique en mg.	%	8,45
Sérum :	»	»	12,48
Urines :	»	»	9,50

Chien N° 4 - 6 kilogs

Pas de vomissements.

Cœur :	acide salicylique en mg.	%	10,65
Sérum :	»	»	11,85
Urines :	»	»	15

Chien N° 5 - 5 kgs 300

Vomissements 15 et 30 minutes après l'injection.

Cœur :	acide salicylique en mg.	%	13,75
Sérum :	»	»	13,95
Urines :	»	»	14

Chien N° 6 - 5 kgs 700

Vomissements.

Cœur :	acide salicylique en mg.	%	16,80
Sérum :	»	»	17,50
Urines :	»	»	23

Chien N° 7 - 7 kgs 700

Pas de vomissements.

Cœur :	acide salicylique en mg.	%	21,75
Sérum :	»	»	16,25
Urines :	»	»	16,75

Chien N° 4 - 5 kilogs

Vomissements après l'injection.

Cœur :	acide salicylique en mg.	%	20
Sérum :	»	»	23,15
Urines :	»	»	16,35

Chien N° 5 - 5 kilogs

Pas de vomissements.

Cœur :	acide salicylique en mg.	%	19,85
Sérum :	»	»	22,80
Urines :	»	»	7,60

TABLEAU N° 6

SALICYLATE ET SPARTEINE

Numéro des expériences	Poids du chien en kgs	Vomis- sements	Quantité d'acide salicylique fixée en mg. %		
			Cœur	Sérum	Urine
1	5	+	27,30	28,40	29,70
2	8,5	+	17,50	23,7	27
3	5	0	16,37	20,25	15,25
4	5	+	20	23,15	16,35
5	5	0	19,85	22,80	7,60
Moyennes.			20	23,6	19

CONCLUSIONS. — On constate, d'après ce tableau, que la sparteine augmente nettement la fixation du salicylate de soude au niveau du myocarde, il y a diminution dans le sérum.

TABLEAU RECAPITULATIF

FIXATION

Acide salicylique fixé en mg. %	Cœur	Sérum
Solution de salicylate de soude simple.	9	41,3
Phénacine C (doses fortes)	8,62	16,2
+ Aminophylline	7,7	25,7
+ Papavérine (doses fortes)	21,66	26,7
+ Gardénal	15,6	24,6
+ Papavérine et gardénal	15,6	14,10
+ Orthosiphon	14,3	17,07
+ Sparteïne	20	23,6

EXPERIENCES DE TOXICITE

SERIE N° 1

SALICYLATE DE SOUDE PUR

Au début de ces expériences, nous avons effectué une série de perfusion avec le salicylate dont nous nous sommes servis pour nos expériences de dosage. Elles nous ont permis de vérifier la toxicité du sel employé (Clin.). La solution injectée est à 10 % dans du sérum physiologique.

Voici les résultats :

Poids du chien en kgs	Dose totale injectée en gr.	Durée	Dose par kg. en ctg.
7	7,50	25'	107
4	3,7	21'	93
5,500	4,9	24'	90
8	8,4	28'	105
6,5	7,3	24'	105

Moyenne de ces 5 expériences : 100 ctg. p. kg.

Un seul résultat aberrant : le temps de perfusion a été dépassé.

Chien 6 kg. - Dose totale : 9,2 gr. - Durée : 38'.

Dose p. kg. : 154 ctg. p. kg.

Ces chiffres confirment sensiblement ceux obtenus par J. DELPHAUT ; néanmoins, la variance est ici plus grande : 90 à 107 au lieu de 100 à 106.

SERIE N° 2

SALICYLATE ET AMINO-PHYLLINE

L'amino-phylline a été injectée par voie intra-veineuse 20 minutes avant le début de la perfusion à la dose de 1 ctg. p. kg. d'animal.

Voici les résultats de six expériences :

Poids du chien en kgs —	Dose totale injectée en gr. —	Durée ---	Dose par kg. en ctg. —
7	8,4	24'	121
9	10,1	29'	112
8	10	30'	pas mort
6	7,47	30'	124
6	9	27'	160
8,5	8,4	28'	98

En ne comptant pas le chien qui n'est pas mort dans le temps nécessaire, on obtient comme moyenne : 123 ctg. par kg.

La toxicité paraît diminuée par rapport au salicylate seul.

SERIE N° 3

SALICYLATE ET PAPAVERINE

La papavérine a été injectée sous forme de chlorhydrate 15' avant le début de la perfusion à la dose de 1 ctg. p. kg. d'animal.

Voici les résultats de cinq expériences :

Poids du chien en kgs	Dose totale injectée en gr.	Durée	Dose par kg. en ctg.
8	7,50	23'	94
6	5,50	22'	91
6	5	20'	83
8	7	27'	88
7	6,50	24'	90

Moyenne : 89 ctg. 2.

La toxicité paraît augmentée par rapport au salicylate de soude pur.

SERIE N° 4

SALICYLATE ET GARDENAL

L'éthyl-phényl-malonylurée a été administrée par voie intra-veineuse à la dose de 1 ctg. p. kg. d'animal, un quart d'heure avant le début de la perfusion. Nous avons utilisé la solution commerciale de gardénal sodique dont 1 cm³ renferme 20 ctg. de ce corps et que nous avons préalablement diluée dans du sérum physiologique.

Voici les résultats obtenus :

Poids du chien en kgs	Dose totale injectée en gr.	Durée	Dose par kg. en ctg.
6	7.6	22'	128
7	9.8	27'	140
6	7.5	25'	125
6	6.6	22'	110

Deux résultats sont aberrants :

Poids du chien en kgs	Dose totale injectée en gr.	Durée	Dose par kg. en ctg.
8	11	32'	l'animal n'est pas mort
7	3	11'	43

La moyenne devient : 125 ctg. par kg.

Elle est nettement augmentée par rapport au chiffre trouvé sur le chien neuf.

SERIE N° 5

SALICYLATE ET SPARTEINE

La spartéine a été injectée sous forme de sulfate à la dose de 1 ctg. p. kg. d'animal 15 minutes avant le début de la perfusion.

Voici le résultat des expériences effectuées :

Poids du chien en kgs	Dose totale injectée en gr.	Durée	Dose par kg. en ctg.
6	6,20	22'	103
5	5,50	22'	110
7	8,40	28'	120
5	6	24'	124

Un seul résultat aberrant :

Chien de 7 kgs, mort en 10', après avoir reçu environ 50 ctg. p. kg de salicylate.

Moyenne générale : 114 ctg. p. kg.

La toxicité paraît un peu diminuée par rapport au salicylate de soude pur.

TABLEAU RECAPITULATIF

TOXICITE

1° Salicylate de soude sur chien neuf : 100 ctg. p. kg.

2° Salicylate de soude sur chien ayant reçu :

a) L'amino-phylline	123 ctg. p. kg.
b) La papavérine	89 ctg. 2
c) Le gardénal	125 ctg.
d) La spartéine	114 ctg.

CONCLUSIONS. — Seule la papavérine paraît augmenter la toxicité du salicylate de soude.

Les autres substances la diminuent : le gardénal et l'aminophylline étant particulièrement actifs.

CONCLUSIONS GENERALES

Dans l'ensemble, tous les composés que nous avons étudiés modifient la fixation ou la toxicité du salicylate de soude.

I. — *Pour la fixation.*

1° Parmi ceux qui l'augmentent et par ordre décroissant d'intensité, on peut ranger :

- la papavérine (à doses fortes),
- la spartéine,
- le gardénal,
- l'orthosiphon stamineus.

2° L'aminophylline diminue cette fixation.

Tous ces corps diminuent le taux d'acide salicylique du sérum.

Il est à remarquer qu'au point de vue des vomissements, parmi ceux qui les diminuent et par ordre décroissant d'action, on peut ranger :

- la papavérine,
- l'orthosiphon,
- la spartéine,
- l'aminophylline paraît sans action.

II. — *Pour la toxicité.*

Seule, la papavérine paraît l'augmenter; les autres, au contraire, la diminuent, et si l'on veut établir un classement par ordre d'activité décroissante :

- le gardénal,
- l'aminophylline,
- la spartéine.

Comment peut-on essayer d'expliquer pharmacodynamiquement les résultats obtenus :

1. Pour l'aminophylline qui diminue la fixation du salicylate de soude, une explication simple est de rapporter cette action au pouvoir diurétique de ce corps et cette propriété l'emporte sur l'action vaso-dilatatrice coronaire qu'on lui attribue.

Les expériences de toxicité paraissent confirmer cette explication.

2. La papavérine à doses fortes augmente notablement la fixation du salicylate de soude, et on peut penser que cela est dû, d'une part, à ses propriétés vaso-dilatatrices ; d'autre part, à l'action « tonique » qu'elle exerce sur le cœur. Ces mécanismes concourent à une fixation plus importante du salicylate de soude au niveau du myocarde.

Les expériences de toxicité sont en accord avec les expériences de fixation.

3. Le gardénal augmente lui aussi, mais plus faiblement, la fixation du salicylate de soude. Probablement, là aussi, il s'agit peut-être d'une action vaso-dilatatrice. Il paraît y avoir désaccord entre les expériences de toxicité et celles de fixation, puisque le gardénal qui augmente la fixation du salicylate de soude en diminue sa toxicité par perfusion. Mais on peut dire que pour cette seconde catégorie d'expériences, le gardénal aux doses administrées accroît la résistance de l'appareil circulatoire, lequel est le premier touché dans l'intoxication par le salicylate de soude. Cette conception trouve en quelque sorte une confirmation dans le fait que l'association gardénal-papavérine ne renforce pas les propriétés de chacun des constituants.

4. Quant à l'orthosiphon, bien que considéré comme diurétique, il accroît faiblement, lui aussi, la fixation du

salicylate de soude, mais il agit surtout par action diurétique hépato-rénale, inférieure certainement à un diurétique cardio-rénal comme l'aminophylline.

5. La spartéine augmente, sans aucun doute, la proportion d'acide salicylique fixée au niveau du myocarde. On peut penser là aussi que ce sont les propriétés cardio-toniques de la spartéine qui réalisent cette action, de même que par perfusion, la résistance du cœur étant augmentée, la toxicité du salicylate est diminuée. Il faut faire intervenir aussi les propriétés anagotoxiques de la spartéine et surtout — et ceci est aussi applicable au gardénal — le fait qu'elle met le cœur en dehors de l'influence du système nerveux, qui est touché dans l'intoxication salicylée.

Les explications données sont sans doute imparfaites. On pourrait penser qu'il y a contradiction entre certains résultats des expériences de fixation et de résultats d'expérience de toxicité, puisque l'augmentation de fixation au niveau du cœur pourrait entraîner l'augmentation de la toxicité, ce que nous n'avons pas toujours constaté. On peut rapporter ces résultats à des actions plus complexes qu'une simple explication ne suffit pas à résoudre.

Vu et permis d'imprimer :

Aix, le 31 juillet 1941

Le Recteur,
P. MARTINO.

Lu et approuvé :
Le Président de Thèse,
MERCIER.

Vu et approuvé :
Le Doyen,
L. CORNIL.

BIBLIOGRAPHIE

DELPHAUT. — *Thèse doct. Pharmacie Marseille*, 1932 ; *Thèse doct. Médecine Marseille*, 1936.

PARIS. — *Thèse doct. Pharmacie Marseille*, 1939.

F. MERCIER et J. BALANSARD. — *Rapport présenté au Congrès de la Diurèse* (Vittel, 1939).

CHAUVOIS. — *Progrès Médical* N° 6, 1939, p. 191.

P.-N. DESCHAMPS. — *Presse Médicale*, février 1938, p. 211.

MACHT in J. DELPHAUT. — *Thèse doct. Pharmacie Marseille*, 1932

F. MERCIER. — *C. R. S. B.* 1931, T. CVIII, p. 977.

TABLE DES MATIERES

	Pages
INTRODUCTION	11
TECHNIQUES EXPÉRIMENTALES UTILISÉES	13
EXPÉRIENCES DE FIXATION	23
Salicylate et aminophylline	23
Salicylate et papavérine	25
Salicylate et gardénal	29
Salicylate, gardénal et papavérine	32
Salicylate et orthosiphon	34
Salicylate et spartéine	37
TABLEAU RÉCAPITULATIF	39
EXPÉRIENCES DE TOXICITÉ	41
Salicylate et aminophylline	42
Salicylate et papavérine	43
Salicylate et gardénal	44
Salicylate et spartéine	45
TABLEAU RÉCAPITULATIF	46
CONCLUSIONS GÉNÉRALES	47
